

VERGLEICHENDE BESTIMMUNG VON INDIREKT (TOTALE
EISENBINDUNGSKAPAZITÄT) UND DIREKT GEMESSENEM
TRANSFERRIN BEI GESUNDEN UND KRANKEN KINDERN

Norbert Fischer

1982
—

Aus der Kinderpoliklinik
der Universität München

Direktor: Prof. Dr. H. Spiess

VERGLEICHENDE BESTIMMUNG VON INDIRECT (TOTALE
EISENBINDUNGSKAPAZITÄT) UND DIREKT GEMESSENEM
TRANSFERRIN BEI GESUNDEN UND KRANKEN KINDERN

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Norbert Fischer
München

München 1981

Mit Genehmigung
der Medizinischen Fakultät
der Universität München



Berichterstatter:	Prof. Dr. Chr. Bender-Götze
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. H. Spiess
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 28. Januar 1982



Christoph & Michael
HOFBAUER
drucken + binden
Adalbertstrasse 18
8000 München 40

INHALTSVERZEICHNIS

A. Einleitung

I. Biochemie des Eisens

II. Eisenstoffwechsel

III. Transferrin

a) Zusammensetzung, Struktur

b) Biochemie

IV. Eisenhaushalt des Kindes

B. Material und Methoden

a) Eisenbindungskapazität

b) Transferrin

C. Krankengut

D. Ergebnisse

E. Diskussion

F. Zusammenfassung

G. Anhang

H. Literaturverzeichnis

A. Einleitung

Seit der Entdeckung und Isolierung des Transferrins im Jahre 1945 durch L A U R E L L (32) und H O L M B E R G (28) als Eisentransport-Protein im Plasma war es Gegenstand vieler Untersuchungen und Studien. Das Transferrin ist ein einkettiges Polypeptid aus der Gruppe der β_1 - Globuline. Sein Molekulargewicht wurde bisher mit 88 000 angegeben (33), soll sich aber nach neueren Bestimmungen im Bereich von 75 000 - 80 000 bewegen (39, 47). Jedes Transferrin-Molekül kann 2 Atome Fe^{III} binden. Diese Bindung, deren Art noch nicht aufgeklärt werden konnte, ist pH-abhängig. Beim pH des Blutes ist der Komplex stabil, bei pH 5 die Dissoziation vollständig. Durch Stärkegelelektrophorese nach S M I T H I E S (52) konnten 15 verschiedene genetisch determinierte Transferrintypen beobachtet werden, die sich aber chemisch nicht unterscheiden lassen. Die Halbwertszeit des Transferrins beträgt 6 - 12 Tage. Über seinen Bildungsort besteht noch keine endgültige Klarheit. Als Hauptquelle des Proteins wird die Leber angesehen.

Die biologische Bedeutung des Transferrins liegt vor allem darin, leicht dissoziierende Eisen III - Transferrin-Komplexe zu bilden. Dadurch entsteht ein schnell verfügbares, im Blut zirkulierendes, nicht toxisches Eisendepot und der Verlust von Plasmaeisen durch Ausscheidung wird verhindert. Außerdem hat Transferrin eine wesentliche Funktion bei den Austauschvorgängen des Eisens im Knochenmark und im retikuloendothelialen System. Dabei bindet sich das Transferrin spezifisch an die Oberfläche unreifer roter Blutzellen. Eisen-Transferrinkomplexe werden stärker gebunden als eisenfreies Transferrin, das nach seiner Eisenabgabe an die Erythroblasten durch eisenbeladenes Transferrin verdrängt wird.

Der Normalwert für das Protein Transferrin, das in etwa gleichen Teilen auf Plasma und Extrazellulär-
raum verteilt ist, beträgt 200 - 300 mg %. Das entspricht einer totalen Eisenbindungskapazität von 250 - 450 μ g Eisen je 100 ml Serum, weil eine Bindungsfähigkeit von 1,23 μ g Eisen je mg Transferrin angenommen wird (9). Normalerweise ist nur

ein Drittel des Transferrins mit Eisen gesättigt.

Die Differenz zwischen totaler Eisenbindungskapazität

und tatsächlich transferrinegebundenem Eisen stellt

die latente Eisenbindungskapazität dar. Die totale

Eisenbindungskapazität (TEBK) wird als brauchbare

Bestimmung der Transferrinkonzentration angesehen.

Neuere Untersuchungen verschiedener Autoren haben

jedoch ergeben, daß auch andere Serumproteine kleinere

Mengen Eisen binden können. Deshalb ist anzunehmen,

daß die TEBK die Transferrinbindungskapazität über-

steigt, wenn man dem Serum Eisen in Überschuß zu-

gibt (27, 49).

I. Biochemie des Eisens

Das Eisen spielt eine zentrale Rolle im Energie-metabolismus jeder lebenden Zelle. Der unmittelbare Energiebedarf der meisten Lebewesen wird durch die Oxidation organischer Substanzen durch molekularen Sauerstoff gedeckt. Höher entwickelte Lebewesen könnten nicht existieren, wenn sie alleine auf die Diffusion des Sauerstoffs in ihren Zellen angewiesen wären. Sie besitzen deshalb spezifische Sauerstoff-transportierende Proteine im Blut und in vielen Zellen. Diese Proteine benötigen für ihre biologische Aktivität Metalle, vornehmlich Kupfer und Eisen. Hier soll nur auf die Bedeutung des Eisens eingegangen werden, das außerdem quantitativ bedeutender ist. Das wichtigste eisenhaltige Protein des Menschen findet man im Blut: das Hämoglobin. Der rote Blutfarbstoff besteht zu 95 % aus dem Eiweißkörper Globin und zu 5 % aus dem Farbstoff Häm als prosthetische Gruppe. Häm entsteht, indem man in das Protoporphyrin zweiwertiges Eisen einführt. Dabei ist das Eisen durch Hauptvalenzbindung mit dem Stickstoff des II. und IV. Pyrrolringes verbunden, durch Nebenvalenzbindungen mit dem des Ringes I und III.

Das Globin hängt an einer Nebenvalenz des zweiwertigen Eisens. Die Bindung erfolgt über die Aminosäure Histidin. Oxyhämoglobin ist eine druck-dissoziablen Verbindung zwischen Hämoglobin - Fe^{++} und O_2 . Bei Exposition von Blut gegenüber oxydierenden Substanzen wird unter Bildung von Methämoglobin aus zweiwertigem dreiwertiges Eisen.

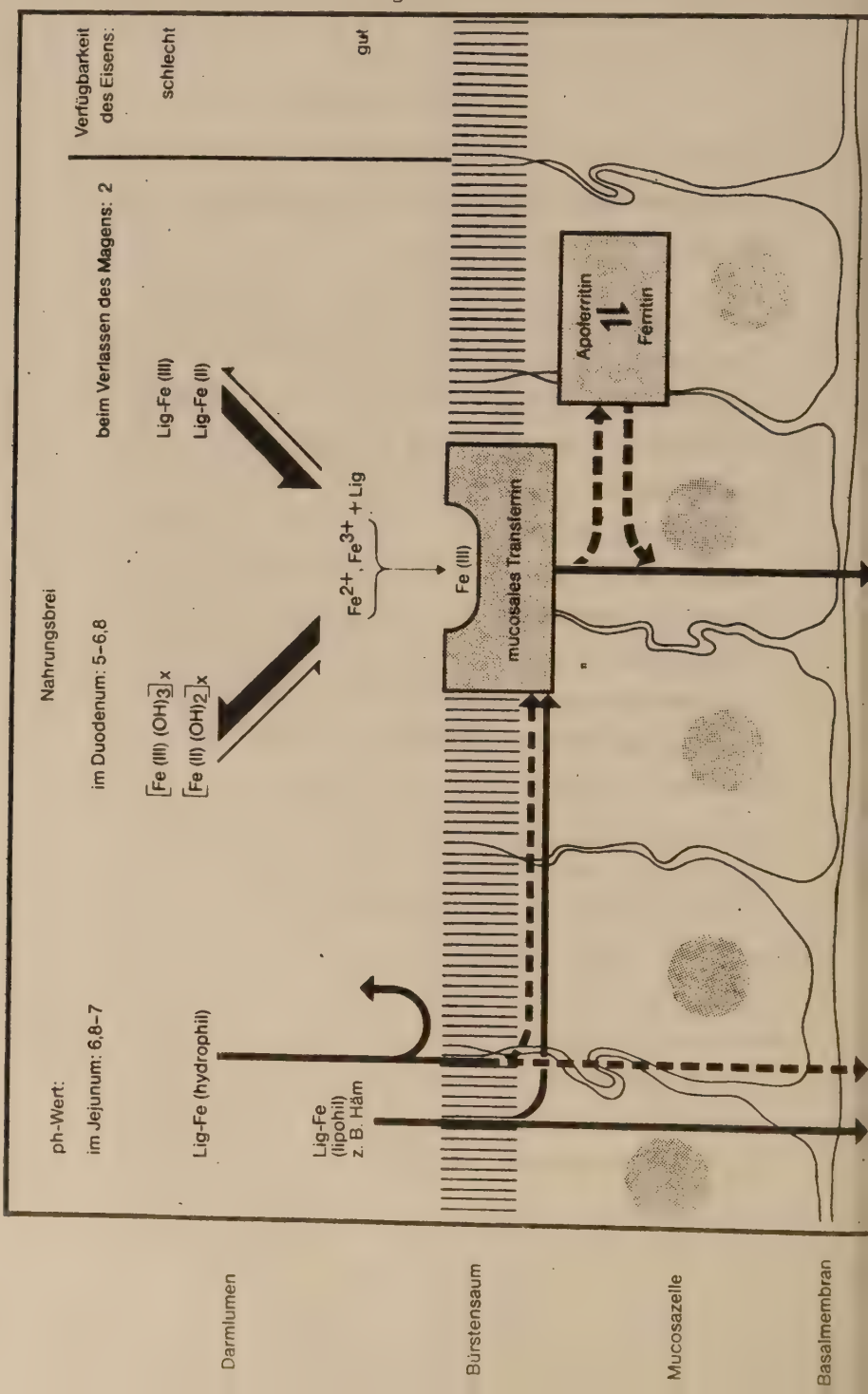
Bei der Hämolyse gealterter Erythrocyten freiwerden des Hämoglobin wird durch Haptoglobin, einem α_2 - Globulin, gebunden und so vor Ausscheidung im Harn bewahrt. Im reticulo-endothelialen System wird dann nach Abspaltung der Globinkomponente vom Hämoglobinmolekül Häm in Biliverdin umgewandelt und das Eisen des Häms wieder für die Hämoglobinsynthese verwendet. Trotz dieser praktisch unbegrenzten Wiederverwendung des Eisens entstehen Verluste durch abgeschilferte Epithelzellen im Magen-Darm-Trakt, die normalerweise durch die Zufuhr mit der Nahrung ausgeglichen werden können.

II. Eisenstoffwechsel

Die Eisenresorption ist ein im wesentlichen im oberen Dünndarmteil ablaufender aktiver Prozeß. Obwohl auch andere Schleimhautzellen Eisen transportieren können, ist der Großteil des resorbierten Eisens in den Schleimhautzellen des Duodenum und angrenzenden Jejunum enthalten. Diese Zellen geben das resorbierte Eisen z.T. direkt an das Blut ab, vorwiegend wird es jedoch an Apoferritin unter Bildung von Ferritin gebunden. Bei Verminderung der Körper-Eisenspeicher z.B. durch Zunahme der Erythropoese, nimmt die Eisenaufnahme in das Blut zu und umgekehrt. Bei übermäßiger Zufuhr wird zwar mehr Eisen in den Schleimhautzellen gebunden, die Resorption bleibt jedoch gering. Der Eisengehalt der Mukosazellen dürfte also ein regelnder Faktor bei der Eisenaufnahme des Organismus sein. Da es allerdings bei Überdosierungen von oral verabreichtem Eisen mitunter zu lebensbedrohlichen Vergiftungserscheinungen kommen kann, ist wohl der Begriff des "Mukosablocks" nicht ganz korrekt. Er sollte vielmehr so ausgelegt werden, daß in der Darmmukosa ein Transfersystem mit der Fähigkeit vorhanden ist, die Resorption von Eisen an den Bedarf des Organismus zu adaptieren. Bei hohem Angebot besteht wie für alle durch das Dünndarmepithel aufge-

nommenen Stoffe die Möglichkeit der passiven Diffusion, gewissermaßen am gesättigten Transfersystem vorbei (Abb. 1), (10).

Die Natur des Transfersystems in der Mukosa ist weitgehend unbekannt. Es gibt jedoch Hinweise darauf, daß Proteine Bestandteile des Systems sind. Dabei spielt vor allem für die Adaptation der Resorption von Eisen an den Bedarf des Organismus ein mukosales Transferrin eine Rolle. Im Eisenmangel weitet sich der hauptsächlichliche Ort der Resorption nach distal bis in die Schleimhaut des oberen Ileums aus, das heißt, die Epithelfläche mit der Fähigkeit zur besonderen resorptiven Utilisation geringer Eisenmengen in der Nahrung wird größer.



In den Mukosazellen des Duodenums und des oberen Jejunums existiert ein System, das vom Zellstoffwechsel abhängig den Transport von Eisen durch die Zellen vom Darmlumen ins Blut besorgt. Ein wichtiger Bestandteil dieses Systems ist das mukosale Transferrin, das offenbar in der Bürstensaumregion der Zellen Eisen aufnimmt. Im mukosalen Transferrin ist Eisen in dreiwertiger Form gebunden. Bei Eisenmangel ist es maßgebend an der Durchschleusung des Eisens durch das Epithel zum Blut hin beteiligt. Bei ausgeglichenem Eisenhaushalt verbleibt ein Teil des in die Epithelzellen aufgenommenen Eisens dort, wird im mukosalen Ferritin deponiert und dann schließlich mit den abgestoßenen Zellen nach wenigen Tagen ausgeschieden.

Im Duodenum und im oberen Jejunum (pH 6,8 - 7) wird das ionisierte zwei- und vor allem das dreiwertige Eisen rasch in Hydroxide überführt, die für die Resorption schlecht verfügbar sind. Ein Teil des Eisens bildet mit Liganden im Nahrungsbrei wiederum Komplexe, die, sofern sie hydrophil oder gar negativ geladen sind, schlecht das Mukosaepithel durchdringen. Lipophile Eisenverbindungen, wie zum Beispiel Häm, können, ohne ihr Eisen an das Transportsystem abzugeben, die Mukosazellen durchqueren. In der Leber wird dann das

Eisen aus dem Häm metabolisch herausgelöst. Ein Teil des Hämeisens kann allerdings bereits in den Mukosazellen enzymatisch freigesetzt werden.

Das Eisen-Transfer-System in der Mukosa dient der optimalen Nutzung der in der Nahrung vorhandenen, geringen Eisenmengen. Es schützt den Organismus keineswegs vor Übergroßem Angebot, beispielsweise bei Eisenvergiftungen. Unter diesen Bedingungen wird nicht nur die Kapazität des Transfersystems überschritten, sondern das Epithel wird schwer geschädigt oder gar zerstört. Das Eisen diffundiert dann ungehindert ins Blut (10).

III. Transferrin

a) Zusammensetzung, Struktur

Ein kleiner, aber sehr wichtiger Teil des Gesamtkörperereisens ist an Transferrin gebunden. Es handelt sich dabei um ein einkettiges Polypeptid aus der Gruppe der β_1 - Globuline. Sein Molekulargewicht wurde ursprünglich mit 88 000 angegeben (32), soll sich aber nach neuesten Untersuchungen im Bereich von 75 000 - 80 000 bewegen (39, 48). Jedes Transferrinmolekül verfügt über zwei äußerst ähnliche Bindungsmöglichkeiten für Fe (III) (2). Diese Valenzen können von einer ganzen Reihe von Metallionen wie Cr III, Mn III, Co III, Cu II und Ga III besetzt werden. Aber Fe III wird am stärksten gebunden und ist auch in der Lage, andere Metallionen aus der Bindung mit Transferrin zu verdrängen. Der Eisen-Transferrin-Komplex ist typisch rosa gefärbt und diese Eigenschaft wird bei der photometrischen Messung der Eisenbindungskapazität herangezogen. Man ist sich über die Art der Metallbindung noch nicht klar, aber man weiß, daß für jedes Fe III - Kation ein passendes Anion ebenfalls an Transferrin gebunden werden muß (3). Wenn kein Anion vorhanden ist, kann auch kein

Metallion gebunden werden und umgekehrt. Wenn vorhanden, wird bevorzugt Bikarbonat als Anion gebunden (3).

Die Folge der Aminosäuren des Glycopeptids Transferrin ist noch nicht aufgeklärt, aber man nimmt an, daß die Struktur der spezifischen Abschnitte von der drei-dimensionalen Konfiguration des Proteins abhängt (37). Das Transferrinmolekül zeigt eine für ein Protein ungewöhnlich deutliche Abweichung von der sphärischen Symmetrie. Diese Abweichung kann biologische Bedeutung haben, da zwei metallbindende Valenzen mit ähnlicher Konfiguration der Liganden verschiedene physiologische Eigenschaften erfüllen können, wenn sie auf räumlich verschiedenen Abschnitten eines asymmetrischen Moleküls angeordnet sind.

Die Metallbindung scheint die Struktur des Transferrins zu stabilisieren, so daß es gegenüber thermischen und proteolytischen Angriffen widerstandsfähiger wird (6). Transferrin enthält als Glycoprotein etwa 6 Gewichtsprozent Kohlenhydrate, die in zwei identischen, doppelt verzweigten Ketten angeordnet sind. Jede dieser Ketten ist an einen Asparaginsäurerest gebunden und endet in einem sialic acid - Rest (29).

Liganden der metallbindenden Abschnitte des Transferrins

Ligand	Anzahl	Nachweis
Tyrosyl-OH	2 oder 3	Farbe der Metallkomplexe, spectrophotometrische Filtration
Imidazol-N von Histidin	1 oder 2	Spektroskopie, Säure-Base-Titration
H ₂ O	mindestens 1	
CO ₃ ²⁻ (HCO ₃ ⁻)	1	direkte Messung von CO ₂ durch Säuredenaturierung, Abhängigkeit der Metallbindung von einer Anionenbindung

(4)

b) Biochemie

Beim Menschen ist der Hauptproduktionsort für Transferrin die Leber. Bei verschiedenen Untersuchungen wurde eine Syntheserate von 12 - 24 mg pro kg Körpergewicht und Tag festgestellt (5, 17, 30), die etwa 5 - 9 % der gesamten Transferrinmenge im Körper entspricht. Das Transferrin wird in Hepatocyten durch Aminosäuren auf den Ribosomen des rauen endoplasmatischen Reticulums synthetisiert und passiert dann successive das glatte ER, den Golgi-Apparat und die Blutbahn. Nach seiner Freisetzung ins Plasma wird Transferrin über den größten Teil der Extrazellulärflüssigkeit des Körpers verteilt. Es wurde in der Lymphe, der Cerebrospinalflüssigkeit, der Interstitialflüssigkeit, in Ödemen und im Urin nachgewiesen (18, 23, 44, 46). Diese Verteilung ist der des Albumins ähnlich. 50 - 60 % beider Proteine befinden sich im extravasculären Raum (5, 20). Die Zirkulation des gesamten Transferrins im Körper von ungefähr 230 mg/kg findet vom Plasma in den Interstitialraum und zurück über die Lymphbahnen statt. Es wird vermutet, daß 70 - 100 % des Plasmatransferrins täglich durch die Lymphgefäße zirkulieren. Die Bedeutung dieser extravasculären Zirkulation des Transferrins liegt darin,

daß sie dem Protein von einem großen, langsam kreisenden Depot aus erlaubt, praktisch alle Zellen des Körpers zu erreichen. Das ist besonders wichtig für Organe wie Leber, Milz und Knochenmark, wo die Kapillarpermeabilität groß und eine Rückkehr in die Blutbahn direkt möglich ist.

Es gibt noch keine exakten Angaben über den Katabolismus des Transferrins. Analog zum Albumin könnte ein deutlicher Verlust über den Magen und das Intestinum eintreten. Kleinere Mengen gehen über den Urin verloren, außer bei Zuständen mit massiver Proteinurie (46). Eine andere Möglichkeit ist dadurch gegeben, daß Transferrin in die Zellen vieler Organe durch Pinozytose aufgenommen und dann intrazellulär enzymatisch abgebaut wird. Die Halbwertszeit beträgt 6 - 12 Tage.

Bei Schwangerschaft, Östrogengabe, Cortisolgabe, akuter Hypoxie und Eisenmangel steigt die Plasmakonzentration des Transferrins an. Aber es konnte nur bei Eisenmangel nachgewiesen werden, daß dieser Anstieg durch eine erhöhte Syntheserate hervorgerufen wird (5, 17).

Eine erniedrigte Syntheserate tritt bei Fasten, Proteinmangel und bei Kindern mit Kwashiorkor auf, bei

denen aber durch eine adäquate Diät sehr schnell die Transferrinkonzentration angehoben werden kann.

Bei der Ratte bewirkt Äthanol eine Verminderung der Transferrinsynthese. Vermutlich hängt aber der niedrige Spiegel bei Menschen mit Zirrhose von mehreren Fakten ab, die die Synthese vermindern. Ob die tiefen Transferrinkonzentrationen bei Patienten mit verschiedenen Arten des Eisenüberschusses davon herrühren, daß die Eisendepots der Leber die Synthese des Transferrins beeinflussen, ist nicht bekannt. Bei Ratten haben große Eisendepots keinen meßbaren Effekt auf die Transferrinsynthese (40).

Erhöhter Transferrinkatabolismus wurde bei Infektionen, Nephrosen und hämolytischen Anämien beim Menschen festgestellt (5, 17, 30). Die Vorstellung, daß Transferrin durch den erhöhten Eisenumsatz bei beschleunigter Erythropoiese vermehrt katabolisiert wird, konnte noch nicht gefestigt werden.

Die Hauptfunktion des Transferrins besteht darin, Eisen von Zellen der Absorption oder Ablagerung zu Zellen des Eisenbedarfs zu transportieren. Dazu gehören die Hämoglobinsynthese, die Anlagerung an Cytochrome und die Anwesenheit bei verschiedenen Enzym-

reaktionen (41). Transferrin dient als ideales Transportprotein, das eines oder beide Eisenatome dort abgibt, wo sie gebraucht werden, um dann entladen in den Kreislauf zurückzukehren und zu weiteren Transporten zur Verfügung zu stehen (13, 22, 45).

Etwa 80 % des Körpereisens ist im Hämoglobin des Erythrons enthalten. Transferrin gibt sein Eisen während der Periode der höchsten Hämoglobinsynthese ab, die in den Erythroblasten des Knochenmarks abläuft (32, 43). Die Analyse der Wechselwirkung zwischen Transferrin und Reticulocyten zeigt vier Stufen des Ablaufs:

- 1) Adsorption an spezifischen Oberflächenrezeptoren
- 2) Eingehen einer stärkeren Bindung
- 3) Abgabe des Eisens, das für die Hämoglobinsynthese bestimmt ist
- 4) Ablösung des Transferrinmoleküls (8, 42).

IV. Der Eisenhaushalt des Kindes

Das Wachstum des Kindes bedingt eine kontinuierliche Entwicklung des eisenhaltigen Blut- und Muskelfarbstoffes und der eisenhaltigen Enzyme. Wenn der relative Gehalt des Körpers an Hb, Myoglobin und Fermenteisen in der Entwicklung von Geburt an immer gleich wäre, würde der Organismus in der Periode des ersten stürmischen Wachstums Eisenmengen benötigen, die er nicht aus der Nahrung resorbieren könnte. Der Bedarf könnte mit dem verglichen werden, den ein Erwachsener bei einem täglichen Blutverlust von 35 ml aufweisen würde (12). Nimmt man an, daß das Blutvolumen 6,5 % des Körpergewichts ausmacht und daß rund 70 % des Körpereisens im Hämoglobin gebunden sind, dann kann der Eisenbedarf pro kg Gewichtszunahme mit 45 mg veranschlagt werden.

Der Eisengehalt pro kg Körpergewicht sinkt also in den ersten Lebensjahren auf sehr niedrige Werte ab. Erst in der späteren Kindheit, wenn sich das Wachstum verlangsamt, holt das Eisen den Rückstand auf. So nimmt z.B. vom 11. bis zum 13. Lebensjahr das Körpergewicht um 25 %, das Gesamteisen jedoch um 35 % zu (12). Beim Neugeborenen ist sowohl die

Hb-Konzentration als auch das Blutvolumen pro kg Körpergewicht größer als jemals wieder im Leben. Es besitzt alleine an Hb-Eisen 50 - 60 mg/kg (12) gegenüber 40 - 50 mg/kg beim Erwachsenen. Beide Werte nehmen nach der Geburt ab und erreichen ihr Minimum nach 2 1/2 Monaten bzw. 4 - 6 Jahren. Die Reduktion des Hb in den ersten 8 - 10 Wochen ist so erheblich, daß Eisen in den Depots wie Leber, Milz und Knochenmark abgelagert wird. Diese Reserve ermöglicht es dem Säugling, die Periode des stärksten Wachstums in den ersten 4 - 5 Monaten zu überbrücken, ohne auf eine wesentliche Eisenresorption angewiesen zu sein. Anschließend an diese ersten Monate entwickelt sich bei jedem Säugling ein Zustand der Eisenverknappung, oft sogar des deutlichen Eisenmangels. Erst um das 2. Lebensjahr steigt das Serumeisen wieder auf Normalwerte. Bis zum 13. Lebensjahr läuft nun eine kontinuierliche Vermehrung des absoluten und relativen Eisenbestandes ab.

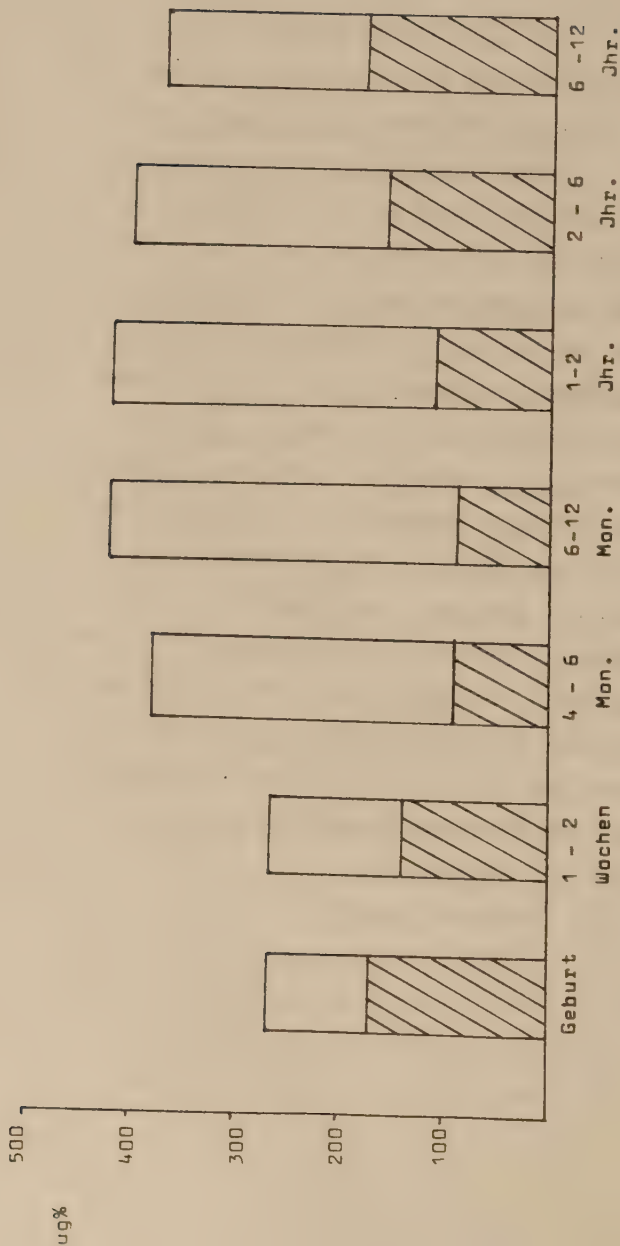


Abb. 2

Serum-Eisen (schraffierter Säulenteil), totale Eisenbindungskapazität (ganze Säule) und latente Eisenbindungskapazität (heller Säulenteil) im Ablauf der Kindheit.

Nach einem Schema von C. A. SMITH (51) und Mitarbeitern unter Berücksichtigung der Daten von VAHLQUIST (53) und STURGEON (54)

B. Material und Methoden

a) Eisenbindungskapazität

Die Bestimmung des Serumeisens und der Eisenbindungskapazität erfolgte mit käuflichen Reagenzien-sätzen "Merckotest R" der Firma Merck.

Im Prinzip liegt der colorimetrischen Methode der Bestimmung der totalen Eisenbindungskapazität zugrunde, daß zuerst die Eisenmenge erfaßt wird, die tatsächlich im Serum an Transferrin gebunden vorliegt. Anschließend mißt man nach Zugabe von Eisenüberschuß die Eisenmenge, die trotz günstiger Reaktionsbedingungen nicht mehr gebunden werden kann. Aus der Differenz zwischen zugegebenem und nicht gebundenem Eisen erhält man die freie Eisenbindungskapazität. Die Summe aus den Werten für die freie Eisenbindungskapazität und die Eisenkonzentration des Serums ergibt die totale Eisenbindungskapazität TEBK.

Nach den Richtlinien der Firma Merck wird zur Bestimmung des Serumeisens dem Patientenserum ein schwach saurer Natriumphosphatpuffer pH 5,5 zugefügt. Dadurch löst sich das Eisen aus seiner Bindung

an Transferrin. Nach Reduktion mit Natriumascorbat wird das Eisen (II) mit 0,68 mM Bathophenantrolinsulfonsäure Dinatriumsalz - einem spezifischen Eisenreagenz - in eine rotgefärbte Verbindung übergeführt und deren Extinktion im Eppendorff Photometer mit einem Hg 536 Filter gemessen.

Zur Bestimmung der freien EBK wird dem Patientenserum ein Überschuß an Eisen angeboten. Durch Zufügen eines Trishydroxymethyl-amino-methan Puffers pH 8,3 erreicht man, daß sämtliche freien Bindungen des Transferrins mit Eisen abgesättigt werden. Das nichtgebundene Eisen (III) wird mit 30 mM Methylaminophenolsulfat und 162 mM Natriumhydrogensulfit reduziert und mit dem spezifischen Eisenreagenz in eine rotgefärbte Verbindung übergeführt. Die Extinktion dieser Verbindung mißt man bei Filter Hg 546 im Photometer. Die Differenz zwischen zugegebenem und nicht gebundenem Eisen ergibt die freie Eisenbindungskapazität.

b) Transferrin

Zur direkten Transferrinbestimmung wurden M-Partigen Platten der Firma Behring verwendet. Dieses Verfahren der quantitativen immunologischen Plasmaproteinbestimmung beruht auf der einfachen radialen Immundiffusion nach M A N C I N I , C A R B O N A R A und H E R E M A N S (32).

In der antiserumhaltigen Agargelschicht der gebrauchsfertigen M-Partigenplatte befinden sich gleichgroße ausgestanzte Auftragstellen, in die mit der Hamilton-Spritze die Standardlösungen an reinem Humantransferrin in Verdünnungen von 1:5, 1:10 und 1:20 sowie die Patientenserum in der Verdünnung von 1:10 gefüllt wurden. Von den zylinderförmigen Stanzlöchern aus diffundiert das Antigen radial in die gleichmäßig dicke Agargelschicht. Nach einer Reaktionszeit von ca. 50 Stunden ist die Diffusionsstrecke durch einen Präzipitatzylinder gekennzeichnet, dessen Kreisflächendurchmesser der Antigenkonzentration direkt proportional ist. Die Meßwerte der Standardlösungen mit bekannter Transferrinkonzentration werden in ein lineares Koordinatensystem (D/mm gegen mg/100 ml) eingetragen. Die Verbindung der Punkte ergibt eine

nach oben durchgebogene Linie, aus der beim Quadrieren der Meßwerte als Funktion der Antigenkonzentration eine Gerade entsteht. Die quadrierten Meßwerte der Patientenserum werden auf der Bezugsgeraden eingetragen und die entsprechende Transferrinkonzentration auf der Abszisse abgelesen. Mit dem Verdünnungsfaktor multipliziert erhält man direkt den Transferringehalt des entsprechenden Patientenserums.

C. Krankengut

Das Patientenkollektiv wurde nach gesicherten Diagnosen in folgende Gruppen unterteilt:

1) Normalpersonen bis zu 6 Monaten

Es handelt sich um 13 Patienten, bei denen im Alter zwischen Geburt und 6 Monaten keine Krankheit nachzuweisen war, die mit Eisenmangel in Beziehung gebracht werden konnte. Als Kriterien für normalen Eisenhaushalt wurden ein $Hb > 11$ (g/100 ml) und ein Serumeisenspiegel von $> 50 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ angesetzt (34).

2) Normalpersonen von 6 Monaten bis 3 Jahren

3) Normalpersonen von 3 Jahren bis 6 Jahren

4) Normalpersonen über 6 Jahren

Bei dieser Gruppe von 19 Patienten wurden die Kriterien $Hb > 12$ (g/100 ml) und Serumeisen $> 60 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ (11, 26) entsprechend dem Erwachsenenwert angesetzt.

5) Eisenmangelanaemie

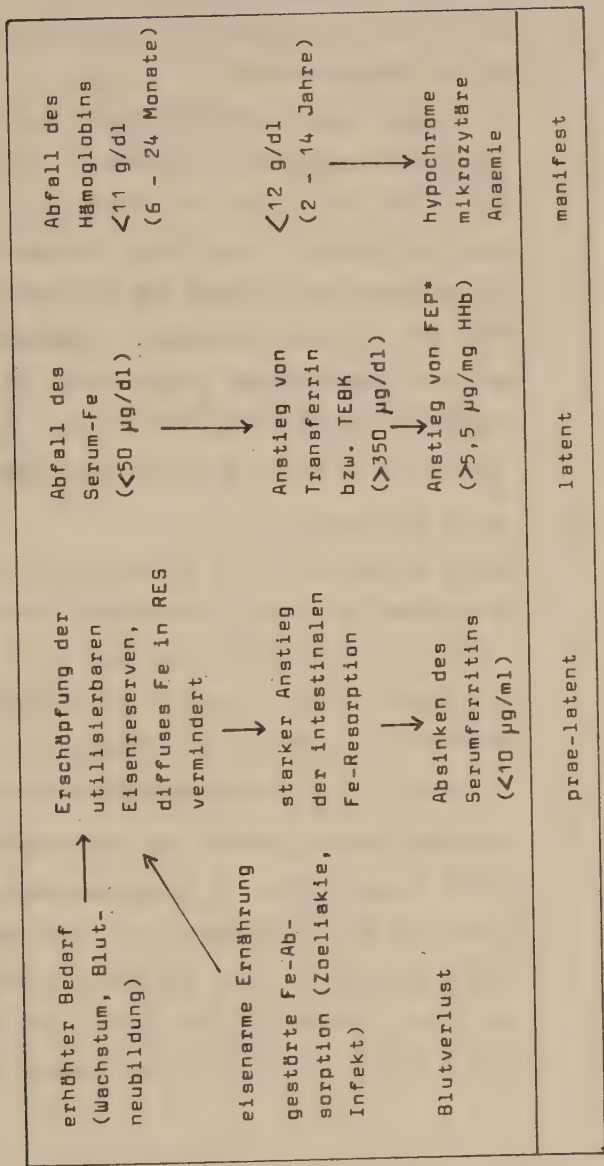
Für diese Gruppe wurden 17 Patienten ausgewählt, bei denen der Hb-Wert unter 12 g/100 ml (bzw. bei Kleinkindern unter 11 g/100 ml) (WHO) lag. Die Erythrocyten waren auf Grund ihres tiefen

Hämoglobingehalts hypochrom und im Durchschnitt kleiner als die normalen roten Blutkörperchen. Die Werte für das Serumeisen lagen unter 60 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ (bzw. 50 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ bei Kleinkindern) (26) und TEBK und Transferrin waren erhöht.

6) latenter Eisenmangel

Diese Gruppe umfaßt 13 Patienten, bei denen der Hb-Wert noch im Normbereich, (d.h. $>12\text{ g}/100\text{ ml}$), die Serumeisenkonzentration aber bereits unter die Grenze von 60 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ bzw. 50 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ abgefallen war. TEBK und Transferrin waren erhöht.

Stadien des Eisenmangels beim Kind (11) (mod. nach HEINRICH, 1967)



* freies Erythrozyten-Porphyrin

- 7) Anaemien bei chronischen Erkrankungen
("Anemia of secondary discordes") (15)
(Infektionen, M.Hodgkin, rheumatische Erkrankungen, Kollagenosen)

In dieser Gruppe wurden 20 Patienten mit verschiedenen chronischen Krankheiten erfaßt. Bei der Einteilung wurden die klinischen Symptome, positive bakterielle Befunde, Röntgenbilder, Fieberkurven und erhöhte BKS herangezogen. Der Fall mit klinisch erwiesener Lymphogranulomatose wurde in diese Gruppe aufgenommen, weil diese Krankheit das reticulo-histiozytäre System betrifft und zu einer Infektanaemie führen kann.

- 8) Akute Blutungen

Diese Gruppe umfaßt 18 Patienten mit akuten Blutungen. Es wurden 13 Patienten nach Tonsillektomie, 1 Patient mit Nasenbluten, 1 Patient mit Gaumenbluten, 1 Patient mit Blutung nach OS-Fraktur, 1 Patient mit Hämophilie A und 1 Patient mit Blutgerinnungsstörung erfaßt.

- 9) Anaemien anderer Genese und Thalassämien

Diese Gruppe umfaßt 18 Patienten. Bei 9 von ihnen lag eine homozygote oder heterozygote β -Thalassämie vor. Bei den übrigen handelte es sich in einem Fall um aplastische Anaemie und 1 Fall mit Leukämie. Dazu kommen noch

1 Fall mit congenitaler Anaemie, 2 Fälle mit renaler Anaemie, 1 Fall mit Lipoidose, 1 Fall mit Erythroleukämie, 1 Fall mit Erythroblastophtise und 1 Fall von Anaemie unklarer Genese.

D. Ergebnisse

Die Ergebnisse der Untersuchungen sind auf Tabelle 1 - 13 (Anhang) zusammengefaßt. Für die verschiedenen Normal- bzw. Patientengruppen wurden Mittelwerte und Standardabweichungen ($m \pm s$) von Hämoglobin, Erythrozytenzahl und Hb_E , sowie von Serumeisen, Transferrin und TEBK berechnet. Für Transferrin und TEBK wurde zusätzlich die gegenseitige Korrelation geprüft, außerdem ob signifikante Unterschiede bestehen zwischen den Transferrin- bzw. TEBK-Werten bei

Normalpersonen vs. Eisenmangel

Normalpersonen vs. Infekte

Infekte vs. Eisenmangel.

Bei Normalpersonen der Altersgruppen 0 - 6 Monate, 6 Monate bis 3 Jahre, 3 Jahre bis 6 Jahre und über 6 Jahre lagen die Hämoglobin-, Erythrozyten- und Hb_E -Werte im altersentsprechenden Normalbereich. Da alle Kinder mit latentem Eisenmangel ($SE < 60$ bzw. $< 50 \mu g/100 ml$) ausgeschlossen wurden, lagen auch die Serumeisenwerte dieser Kontrollgruppen im oberen Normbereich. Die durchschnittlichen Transferrin- bzw. TEBK-Daten waren erwartungsgemäß am niedrigsten in der jüngsten Altersgruppe und

stiegen ab 6. Lebensmonat an. Von da an waren sie relativ konstant. Transferrin und TEBK korrelierten signifikant in allen Altersgruppen ($r = 0,55 - 0,92$ s. Tab. 11).

Bei den Kindern mit manifestem Eisenmangel bestand durchschnittlich eine mäßige hypochrome Anaemie ($Hb = 10,2 \pm 1,2$ g/dl, $Hb_E = 28 \pm 2,6$ pg) und Hypsiderämie ($SE = 38,2 \pm 13,2$ µg/dl). Die durchschnittlichen TEBK-Werte (360 ± 74 µg/l) und Transferrin (372 ± 95 mg/dl) waren deutlich erhöht und korrelierten miteinander in einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,86$ (s. Tab. 11).

Die Patienten mit latentem Eisenmangel hatten definitionsgemäß einen normalen Hämoglobinwert ($Hb = 12,8 \pm 0,5$ g/dl, $Hb_E = 29,7 \pm 1,7$ pg), das Serumeisen war im Schnitt mäßig erniedrigt ($37,1 \pm 10,7$ µg/l). Transferrin (338 ± 87 mg/dl) und TEBK (358 ± 63 µg/l) lagen im oberen Grenzbereich und korrelierten signifikant ($r = 0,80$ (s. Tab. 11).

Wurden die Patienten mit Eisenmangel zusammengefaßt, so ergab sich ein fast identischer Mittelwert für TEBK (359 ± 68 µg/l) und Transferrin (358 ± 91 mg/dl) bei einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,83$.

Nach akuten Blutverlusten war der durchschnittliche Hämoglobinwert ($11,1 \pm 1,1$ g/100 ml) mäßig erniedrigt, die Anaemie war jedoch noch normochrom ($Hb_E = 29,6 \pm 1,9$ pg). Das durchschnittliche Serumeisen ($37 \pm 25,8$ µg/l) war deutlich abgefallen, TEBK (296 ± 66 µg/l) und Transferrin (280 ± 57 mg/100 ml) jedoch noch im Normbereich (s. Tab. 11).

Die 16 Kinder mit hochakuten, schweren Infekten zeigten ebenfalls eine mäßiggradige, normochrome Anaemie ($Hb = 11,4 \pm 1,3$ g/100 ml, $Hb_E = 29,4 \pm 2,4$ pg). Das durchschnittliche Serumeisen ($SE = 76,5 \pm 54,2$ µg/l) wies einen normalen Wert auf, weil einige Probanden trotz erwiesener schwerer Infekte hohe Serumeisenwerte hatten (s. Tab. 11). Bei den meisten Kindern mit schweren Infekten lag das Serumeisen jedoch unter dem Normbereich von 50 bzw. 60 µg/l. TEBK (285 ± 57 µg/100 ml) und Transferrin (263 ± 65 mg/100 ml) lagen im Normbereich - jedoch deutlich niedriger als bei Eisenmangel - und waren hoch signifikant bei einer Korrelation von $r = 0,92$.

Bei den Kindern mit Anaemien anderer Genese und Thalassämien bestand durchschnittlich eine mäßige hypochrome Anaemie ($Hb = 9,3 \pm 2,8$ g/100 ml, $Hb_E =$

$27,7 \pm 3,0$ μg) bei hohem Serum-eisen ($109 \pm 38,5$ $\mu\text{g}/100$ ml). TEBK (260 ± 47 $\mu\text{g}/100$ ml) und Transferrin (256 ± 74 mg/100 ml) lagen im Normbereich und korrelierten signifikant ($r = 0,78$).

Die Probanden mit Rheuma und Kollagenosen zeigten eine mäßige normochrome Anaemie ($\text{Hb} = 14 \pm 1,6$ g/100 ml, $\text{Hb}_E = 33 \pm 4,1$ μg) bei normalem Serum-eisen ($74,8 \pm 52,9$ $\mu\text{g}/100$ ml). TEBK (253 ± 52 $\mu\text{g}/100$ ml) und Transferrin (260 ± 48 mg/100 ml) lagen im Normbereich und korrelierten signifikant ($r = 0,92$).

Beim Vergleich der Werte für TEBK und Transferrin bei den Probandengruppen

Normalpersonen vs. Eisenmangel

Normalpersonen vs. Infekte

Infekte vs. Eisenmangel

ergab sich in allen Fällen eine hohe Signifikanz (s. Tab. 12).

Bei allen Patienten mit hämatologisch unauffälligem Befund konnte für das Serum-eisen ein Mittelwert von $m = 111,0 \pm 39,1$ $\mu\text{g}/100$ ml errechnet werden. Dem gegenüber betrug der Mittelwert für Serum-eisen bei den Patienten mit latenter und manifester Eisenmangelanaemie $m = 37,7 \pm 12,0$ $\mu\text{g}/100$ ml.

E. Diskussion

Eisenmangel ist die häufigste Anaemieursache im Kindesalter. Allerdings gilt die Eisenmangelanaemie bereits als fortgeschrittenes Stadium der Eisenverarbeitung des Organismus, die nach H E I N R I C H (1967) (26) in 3 Vorstufen eingeteilt werden kann (Abb. 3).

Der Krankheitswert des praelatenten Eisenmangels ist noch wenig bekannt. In der kinderärztlichen Praxis beschränkt man sich daher im allgemeinen auf die Diagnose des latenten und des manifesten Eisenmangels. Dies geschieht durch Bestimmung von Hb, der Erythrozyten-Indizes, des Serumeisens, der totalen Eisenbindungskapazität TEBK oder des Transferrins und der Transferrinsättigung. Frühstadien des Eisenmangels werden zuverlässig durch die Bestimmung des Serumferritins nach A D D I S O N et al. (1972) (1) erfaßt. Allerdings ist das Serumferritin bei floriden Infektionen, rheumatischen Erkrankungen und Tumoren erhöht und erlaubt so keine sichere Aussage über den Eisenbestand. Durch die erstgenannten Bestimmungen können ähnliche Anaemieformen, die durch infektiöse, maligne oder sonstige chronische Erkrankungen (chronic disorders nach

C A R T W R I G H T (15) entstehen, von Anaemien durch Eisenmangel oder chronischem Blutverlust unterschieden werden. Differentialdiagnostisch lassen sich auch congenitale hypochrome Thalassämien abtrennen.

In den meisten klinischen Laboratorien wurde früher Transferrin indirekt über die TEBK nach chemischen Methoden bestimmt. Diese sind aber nach W I L L I A M S und C O N R A D (55) und G A M B I N O (29) nicht problemlos und ziemlich aufwendig an Arbeit und Zeit. Davon abgesehen benötigt man relativ viel Patientenserum, was besonders in der Pädiatrie nicht erwünscht ist. Außerdem werden auch Proteine, die ebenfalls Eisen binden, mitgemessen, wenn das Transferrin mehr als halb gesättigt ist (27, 49). Deshalb sollte als Vergleich zur chemischen, indirekten Methode der TEBK-Bestimmung die direkte Transferrinbestimmung durch radiale Immundiffusion nach M A N G I N I (38) oder einer ähnlichen herangezogen werden. Nach K O C H und R I T T E R (31), die mit mehreren käuflichen Testsätzen arbeiteten, ergab sich die beste Übereinstimmung zwischen Transferrin - Behring und TEBK - Merck mit $r = 0,981$. Bei unserem Vergleich ergab die Korrelation aller Werte

beider Methoden den Wert von $r = 0,846$ bei hoher Signifikanz. Möglicherweise liegt die Ursache darin, daß bei K O C H und R I T T E R (31) von den Seren hämatologisch unauffälliger erwachsener Patienten, bei uns von den Seren sowohl hämatologisch unauffälliger wie auch auffälliger Kinder ausgegangen wurde. Beim Vergleich der Mittelwerte aus allen Messungen ergab sich eine geringere Differenz als in der Literatur angegeben. Einige Autoren sprechen von einem Umrechnungsfaktor von $1,23 - 1,25$, mit dem der Transferrinwert zu multiplizieren ist, um mit dem Wert der TEBK übereinzustimmen (47, 13). Nach R E N T S C H (1969) (47) und B U F F O N E (1978) (13) soll nämlich $1 \mu\text{g}$ Transferrin $1,23 - 1,25 \mu\text{g}$ Eisen zu binden vermögen. B U F F O N E et al. (13) geben folgende Formel an, um Transferrin (mg/l) in TEBK ($\mu\text{g/l}$) umzurechnen: $(\text{Transferrin, mg/liter} / \text{Transferrin, mg/mmol}) \times (2 \times \text{Fe } \mu\text{g/umol} / 1000) = \text{Fe, } \mu\text{g/liter} = \text{TEBK } \mu\text{g/liter}$, wobei 2 das molare Verhältnis von Eisen zu Transferrin ist. Dieser Faktor konnte bei anderen Untersuchungen (31) und auch bei der vorliegenden nicht bestätigt werden. Zumindest für die klinisch-chemischen Verfahren dürfte eine generelle Umrechnung von TEBK in Transferrin nicht möglich sein.

Bei den hämatologisch unauffälligen Kindern ergaben sich bei der vorliegenden Untersuchung Werte für TEBK und Transferrin, die im Bereich dessen lagen, was L I N D E R K A M P et al. (35), V A H L Q U I S T (53) und S T U R G E O N (54) als Normwerte gesunder Kinder angeben. Durch die Einteilung in verschiedene Altersgruppen konnte bestätigt werden, daß sowohl TEBK wie auch Transferrin unmittelbar nach der Geburt niedrig sind und mit zunehmenden Alter langsam ansteigen und zwischen 2 und 3 Jahren die Norm des Erwachsenen erreichen.

Es wurden Werte zwischen 248 und 537 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ für die TEBK und zwischen 260 und 535 $\text{mg}/100\text{ ml}$ für Transferrin gefunden. Die Mittelwerte liegen mit 360 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ bzw. 372 $\text{mg}/100\text{ ml}$ deutlich über den mittleren Normwerten für gesunde Kinder.

Bei Patienten mit latentem Eisenmangel war das Serum-eisen ebenfalls bereits $>60\text{ }\mu\text{g}/100\text{ ml}$, aber der Hämoglobinwert normal ($\text{Hb} <12\text{ g}/100\text{ ml}$). Die Werte für TEBK und Transferrin waren über den Normbereich hinaus erhöht. Sie lagen für TEBK zwischen 285 und 487 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ und für Transferrin zwischen 230 $\text{mg}/100\text{ ml}$ und 490 $\text{mg}/100\text{ ml}$, wobei sich die Mittel-

werte von 358 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ bzw. 378 $\text{mg}/100\text{ ml}$ im Bereich der Werte für die manifeste Eisenmangelanämie befanden. Auffallend war nur der niedrigere Wert für das Transferrin. Bei allen Untersuchungen lag der Transferrinwert niedriger als der TEBK - Wert. Die einzige Ausnahme bildete die manifeste Eisenmangelanämie. Hier war der Mittelwert für Transferrin bei einem Korrelationskoeffizienten von 0,866 und hoher Signifikanz zwischen TEBK und Transferrin höher als der Wert für die TEBK.

Infektanämien werden vor allem bei schweren hochakuten Infekten beobachtet. Sie können sowohl normo- als auch hypochrom sein. Als Ursachen dafür nimmt man an:

- a) Infolge toxischer Markschädigung ist die Erythrocytenbildung vermindert
- b) Die Lebensdauer der Erythrocyten ist verkürzt
- c) Der Einbau des Eisens ins Hämoglobin ist gestört
- d) Durch Abwanderung des Eisens in das reticulo-histiozytäre System entsteht ein Eisenmangel (24).

Dies gilt auch bei allen anderen chronisch-entzündlichen Krankheiten wie Rheuma und Kollagenosen (Anaemia of chronic disorders nach C A R T - W R I G H T (15).

Entsprechend der Literatur wurden bei den untersuchten Kindern mit diesen Erkrankungen erniedrigte TEBK - und Transferrin-Werte festgestellt. Bei diesen beiden Krankheitsgruppen wurde die beste Korrelation zwischen TEBK und Transferrin mit $r = 0,921$ bzw. $r = 0,928$ errechnet. Es besteht hohe Signifikanz.

Bei Blutverlusten tritt zunächst eine Hypovolaemie, nach Plasmaeinstrom eine normochrome Anaemie auf. Wenn sich nach der Erythrocytenneubildung ein Eisenmangel entwickelt, kommt es zu einer hypochromen Anaemie mit niedrigem Serumeisenspiegel und erhöhter TEBK, aber niedrigem Transferringehalt (7). Diese Angaben konnten bei unseren Untersuchungen nicht erhärtet werden. Zwar lagen die meisten Werte für die TEBK im Normbereich und einige sogar darüber, aber ebenso verhielt sich das Transferrin. Beide Mittelwerte liegen unter den vergleichbaren Werten bei hämatologisch unauffälligen Kindern. Der Korrelationskoeffizient zwischen TEBK und Transferrin betrug 0,767 bei hoher Signifikanz.

Die primäre Störung der Thalassaemie liegt in einer genetischen Fehlregulation der Synthese der Globinketten. Hauptträger dieser Anomalie sind Bewohner

der Mittelmehrregion. Die klassische Form wird autosomal dominant vererbt, wobei die Homozygoten an *Thalassaemia major* (homozygote Th) und die Heterozygoten an *Thalassaemia minor* (heterozygote Th) leiden. Bei der häufigen β -Thalassaemie ist die Synthese der β -Ketten des Globins beeinträchtigt, bei der seltenen α -Thalassaemie die der α -Ketten (34). Das Eisen wird zwar von den Normoblasten aufgenommen, kann aber nicht voll für die Hämoglobinsynthese verwendet werden und bleibt im Zytoplasma liegen (25). Morphologischer Ausdruck dieser Störung sind der massiv erhöhte Anteil von Sideroblasten und Siderozyten. Es handelt sich um eine sidero-achrestische Störung. Die Zellbildung ist meist weniger beeinträchtigt als der Eiseneinbau in das Hämoglobin. Die Erythrozyten sind daher hypochrom (36), das Serumeisen hoch, TEBK und Transferrin niedrig. Bei der hypoplastischen Anaemie ist die Störung definitionsgemäß auf die Erythropoese beschränkt (50). Die Zahl der Normoblasten im Knochenmark ist vermindert oder ihre Reifung verzögert. Das Blutbild ist normochrom, das Serumeisen stark erhöht, TEBK und Transferrin erniedrigt.

Die Anaemien bei hämatologischen und nichthämatologischen Neoplasien haben vorwiegend zwei Ursa-

chen. Einerseits ist die absolute Produktion an Erythrozyten vermindert, andererseits haben sie eine verkürzte Lebensdauer. Bei renaler Insuffizienz ist die hyperproliferative Komponente einem Mangel an Erythropoietin zuzuschreiben. Die Erythrozyten sind normochrom (52). Bei unserer Untersuchung ergaben sich, wie in der Literatur beschrieben, niedrige Werte für TEBK und Transferrin. Der Vergleich beider Werte zeigte bei hoher Signifikanz einen Korrelationskoeffizienten von $r = 0,779$.

Bei vorliegender Untersuchung wurde mit den reinen Zahlenwerten gearbeitet, die sich nach der klinisch-chemischen Methode der TEBK-Bestimmung und der radialen Immundiffusion des Transferrins ergaben. Dabei zeigte sich in allen Gruppen eine gute Korrelation mit hoher Signifikanz.

Man muß davon ausgehen, daß beide Methoden alleine nicht geeignet sind, die Ursache einer bestehenden Anaemie vollends aufzuklären. Einer der Gründe dafür dürfte im weiten Normbereich der Werte liegen. Allerdings genügt es auch nicht, nur über die Bestimmung des Serumeisens die Ursache einer Anaemie zu diagnostizieren. Besonders für die häufig-

sten Anaemien des Kindesalters - die Eisenmangelanaemie und die Infektanaemie - ist es dringend erforderlich, TEBK oder Transferrin zu bestimmen. Eine Differenzierung dieser Anaemieursachen ist nötig, um Therapieerfolge zu erzielen. Während zur Behebung des Eisenmangels Eisengaben erforderlich sind, werden solche bei floriden Infekten abgelehnt. Durch die Aufsättigung des bakterio- statisch wirksamen Transferrins und Hypersideraemie kann es zur Unterstützung des Bakterienwachstums und damit zur Verschlimmerung des Entzündungsprozesses kommen.

Beide Methoden sind in ihrer Aussagekraft gut vergleichbar und können in jedem Routinelaboratorium durchgeführt werden. Die Nachteile der indirekten chemischen Methode der TEBK - Bestimmung sind ihr größerer Arbeits- und Zeitaufwand, die überhöhten Werte bei mehr als halber Eisensättigung des Transferrins und die mögliche Fehlerquelle in den verschiedenen Arbeitsgängen der Bestimmung. Besonders für die Pädiatrie ist der hohe Bedarf an Probandenserum von 200 µg gegenüber 5 µg der immunologischen Transferrinbestimmung von Bedeutung. Dagegen sprechen die geringeren Kosten bei vorhande-

ner Laboreinrichtung eindeutig für die chemische Methode.

Bei der radialen Immundiffusion können Fehler bei nicht exakter Auftragung der Proben auf die Agar-gelplatten und beim Ablesen des Durchmessers des Präzipititätsringes auftreten. Dabei ist zu beachten, daß sich Ablesefehler auf Grund der Auswertungsmethode potenzieren. Wünschenswert wäre eine Methode ohne Serumverdünnung.

Beide Methoden lieferten bei vorliegender Untersuchung gut vergleichbare und gut reproduzierbare Werte, wie ein Vergleich aller durchgeführten Messungen mit der Korrelation von 0,845 bei hoher Signifikanz ($p > 0,001$) ergab. Daraus kann man schließen, daß die indirekte Bestimmung der TEBK durchaus durch die direkte Methode der Transferrinbestimmung ersetzbar ist.

Die Streuungen von TEBK und Transferrin waren vergleichbar. Die Fehlerbreite von Mehrfachbestimmungen eines Serums während eines Arbeitsganges lag bei 3,5 %. Bei Analyse von Verdünnungen reinen Humantransferrins (Fa. BEHRING) betrugen die Abweichungen im Durchschnitt 5 %.

F. Zusammenfassung

Bei insgesamt 134 gesunden und kranken Kindern der Kinderpoliklinik der Universität München wurden vergleichend die totale Eisenbindungskapazität (TEBK) nach chemischer Methode und das Transferrin direkt nach der Methode der radialen Immundiffusion bestimmt. Außerdem wurden das rote Blutbild, das Serumeisen und die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit der Patienten erfaßt.

Die hämatologisch gesunden Kinder wurden in verschiedene Altersgruppen eingeteilt, um den Verlauf von TEBK und Transferrin mit zunehmendem Lebensalter zu beurteilen. Als Normalkollektiv wurden 25 hämatologisch gesunde Kinder im Alter über 3 Jahre zusammengefaßt, da der Transferrinspiegel in dieser Zeit den Erwachsenen angeglichen ist. Die reinen Zahlenwerte für TEBK und Transferrin korrelierten für dieses Kollektiv signifikant ($r = 0,76$, $p > 0,001$). Ebenso korrelierten die Werte für TEBK und Transferrin für die Patientengruppen mit latentem und manifestem Eisenmangel, mit Infektionen, akuten Blutungen, Rheuma und Kollagenosen sowie Anämien anderer Genese und Thalassämien signifi-

kant ($r = 0,76 - 0,92$). Sowohl die Werte für TEBK als auch für Transferrin ließen sich beim Vergleich der Kollektive Normalpersonen vs. latenter und manifester Eisenmangel, Normalpersonen vs. Infekte und Infekte vs. latenter und manifester Eisenmangel signifikant unterscheiden. Ebenso ließen sich andere Anaemien, die auf chronischen Infektionen, akuten Blutverlusten und Thalassämien beruhen, vom latenten und manifesten Eisenmangel abgrenzen. Transferrinwerte über 400 mg/100 ml waren hinreichend verdächtig auf Eisenmangel, unter 200 mg/100 ml auf Infektionen oder Eisenüberladung.

Die Bestimmung des Transferrins durch radiale Immundiffusion hat gegenüber der indirekten, chemischen TEBK - Messung die Vorteile des geringen Serumbedarfs, des einfacheren und geringeren Arbeitsaufwandes und der dadurch bedingten geringeren Fehlerquellen. Für die Pädiatrie ist besonders der geringe Serumbedarf interessant, da auch kapilläre Entnahme möglich ist.

Die Transferrinbestimmung kann in der kinderärztlichen Praxis im Vorfeld der Diagnostik unklarer Anaemien und Hyposiderämien verwendet werden, da Hämoglobinwert und Serumeisen allein nicht ausreichen, um eine Infekt- von einer Eisenmangel-

anaemie zu differenzieren. Das Transferrin ist aber nicht geeignet, einen Depoteisenmangel (sog. "prä-latenter" Eisenmangel) zu diagnostizieren. Hierfür sind der Ferritinnachweis im Serum oder noch aufwendigere Methoden (Berliner Blau-Reaktion im Knochenmark, $^{59}\text{Fe}^{2+}$ - Ganzkörperretentionstest) nötig.

G. Anhang

- 13 Tabellen -

Normalpersonen bis zu 6 Monaten

Datum	Name	geb.	Hb	Ery	Hb _E	SE	TEBK	Transf.
26. 6.77	F.N.	4. 6.77	14,5	4,44	33	152	236	210
9. 5.77	S.P.	10. 4.77	12,0	4,12	29	62	324	307
23. 4.75	B.A.	25. 3.75	14,7	4,72	31	118	197	176
15. 5.75	M.A.	1. 5.75	17,3	5,18	33	96	234	244
24. 2.78	K.E.	18. 2.78	16,4	4,88	33	110	313	300
14. 4.78	K.A.	17. 2.78	13,8	4,5	31	64	246	220
1. 1.78	M.H.	14.12.77	12,1	4,18	34	100	208	190
26. 6.77	Q.M.	12. 5.77	12,1	3,8	31	64	224	220
21. 6.77	I.K.	26. 1.77	11,9	4,1	29	67	352	335
12. 8.77	S.B.	4. 6.77	12,4	3,4	36	74	184	165
21. 4.75	C.S.	24. 1.75	12,6	4,28	34	77	182	260
14.11.77	V.M.	7.10.77	12,6	3,3	38	133	246	250
7. 3.78	S.D.	20.10.77	13,9	4,4	32	70	332	300

1
8
7
1

Tabelle 1

Datum	Name	geb.	Hb	Ery	Hb _E	SE	TEBK	Transf.
18. 5.77	S.N.	11. 8.74	12,1	3,91	31	75	366	335
28. 6.77	Z.J.	28.12.75	13,2	4,32	31	61	333	325
20. 1.78	P.M.	17. 6.77	12,3	4,25	29	76	333	320
4.10.77	B.A.	12. 1.75	14,0	4,52	31	126	381	330
5.10.78	B.C.	16. 3.78	11,8	3,82	31	104	342	200
29. 6.78	K.F.	1.10.77	13,4	4,5	30	108	393	355
9. 4.78	J.K.	17. 8.77	12,7	3,9	31	70	238	250
18.10.78	V.S.	23. 4.76	12,5	4,4	28	190	348	372
8.12.77	H.H.	31.12.75	13,6	4,5	30	79	379	320
7. 4.78	D.D.	2. 5.75	12,5	4,3	29	64	312	258

Tabelle 2

Normalpersonen 3 Jahre - 6 Jahre

Datum	Name	geb.	Hb	Ery	Hb _E	SE	TEBK	Transf
21. 2.77	P.B.	26.10.71	12,1	4,25	29	126	306	300
6. 4.76	H.S.	20.11.70	12,3	3,94	30	78	272	264
8. 4.76	H.M.	19.11.70	11,8	4,5	26	60	308	258
2. 6.76	D.M.	6. 8.71	13,8	4,6	30	63	307	265
13. 2.77	F.S.	6. 6.71	16,2	5,84	28	115	372	388
21. 5.76	M.C.	16.12.70	13,2	4,46	32	170	355	360

Tabelle 3

Datum	Name	geb.	Hb	Ery	Hb _E	SE	TEBK	Transf
5. 5.76	B.L.	21. 5.66	13,2	4,44	30	110	330	248
25. 5.76	K.C.	21. 3.64	14,0	4,56	31	87	280	295
8. 3.76	A.M.	17. 5.63	13,6	4,4	31	99	234	280
6. 4.76	E.R.	19. 7.65	13,1	4,16	31	115	352	375
23. 4.76	S.T.	16.11.64	14,5	5,42	27	92	332	372
2. 6.76	K.A.	1. 9.64	14,0	4,0	35	85	341	335
28. 3.77	S.K.	5. 7.65	13,6	4,5	30	85	345	365
28. 3.77	M.K.	3. 8.64	13,2	4,36	30	79	315	315
1. 4.77	L.B.	26. 5.66	14,0	4,86	29	63	244	249
18. 5.77	T.O.	2. 6.69	14,2	4,3	33	103	283	265
18. 5.77	T.N.	27. 7.65	13,8	4,8	29	133	399	330
28. 6.77	A.L.	28. 9.70	14,5	4,65	31	194	329	295
12. 8.77	P.M.	12. 7.70	12,5	4,4	28	94	322	335
16. 5.75	M.T.	28. 9.67	14,0	4,6	31	202	344	320
30. 6.77	M.P.	11. 3.64	14,7	5,1	29	182	362	330
5. 1.78	H.G.	23.11.71	13,6	5,0	27	121	293	275
3.10.77	E.M.	3. 7.69	13,2	4,36	30	88	240	190
19.10.77	S.K.	26. 6.71	13,1	4,1	32	115	335	285
5. 5.76	F.A.	7.10.65	14,0	4,7	30	111	411	356

Tabelle 4

Datum	Name	Geb.	Hb	Ery	Hb _E	SE	TEBK	Transf.
17. 4.77	S.B.	20.11.74	10,3	4,6	23	30	435	457
2. 1.77	B.H.	11. 6.75	9,0	3,76	24	20	461	480
9. 1.77	A.L.	4.12.75	11,4	4,34	27	24	412	480
29. 1.76	L.J.	21. 6.74	11,3	4,32	26	58	537	510
22. 6.76	S.E.	5. 2.74	11,0	4,2	26	37	347	355
17. 4.77	T.F.	8.12.73	11,4	4,41	26	39	379	324
21. 1.77	K.G.	16. 6.68	11,2	4,05	28	36	318	410
18. 3.77	G.T.	18.12.70	11,2	3,9	28	35	325	372
23. 2.78	W.C.	18.11.77	8,8	2,8	31	33	375	340
30.11.77	V.Z.	28. 9.76	11,3	4,05	28	27	375	410
21. 9.78	K.S.	30. 1.78	10,3	3,7	30	20	282	260
17.10.78	S.R.	26. 1.78	10,7	3,6	30	55	323	315
12. 9.78	S.J.	11. 5.78	11,4	3,8	30	57	297	270
31. 8.78	C.K.	15. 6.78	8,8	3,1	28	28	366	425
29. 8.78	B.C.	17. 7.78	10,3	3,4	30	58	248	270
24. 4.77	S.S.	7. 3.77	8,1	2,88	28	51	313	285
2. 6.77	R.M.	10. 2.73	8,3	2,46	34	42	426	535

Datum	Name	geb.	Hb	Ery	Hb _F	SE	TEBK	Transf
1. 3.77	P.G.	30. 7.76	12,1	4,22	29	30	350	285
30. 1.78	B.U.	15. 5.76	12,5	4,1	31	40	424	366
14. 5.75	G.W.	12. 6.74	12,5	4,1	30	48	376	350
12.12.75	N.W.	7. 4.70	12,3	4,64	26	34	314	328
5. 4.76	K.M.	27. 5.67	13,2	4,28	31	39	487	440
17. 3.76	H.M.	24.10.70	13,2	4,34	30	53	413	490
1. 3.77	K.S.	15. 3.67	13,6	4,84	28	45	325	348
30. 8.78	L.G.	13. 1.78	12,0	4,0	30	29	310	285
21. 8.78	F.B.	18. 4.78	12,5	4,0	31	20	285	295
11. 8.77	N.M.	26. 5.77	12,9	3,98	33	22	294	230
20.10.77	W.H.	12. 6.77	12,9	4,3	28	31	289	235
4. 8.77	M.R.	9. 5.68	13,8	4,6	30	39	319	235
17. 3.76	H.M.	24.12.70	13,2	4,34	30	53	413	490

Tabelle 6

Datum	Name	geb.	BKS	Hb	Ery	Hb _F	Se	TEBK	Transf	Diagnose
14. 1.76	W.H.	16.10.75	24	9,2	3,02	30	30	346	366	Toxoplasmose
14. 4.76	K.W.	5. 8.75	30	11,4	3,36	29	18	263	196	Bronchopneumonie
8. 4.77	J.P.	16. 3.73	27	11,0	4,1	27	33	341	320	Osteomyelitis
22. 4.77	E.A.	3. 3.67	19	11,0	3,48	28	172	294	286	M.Hodgekin
13. 3.75	R.S.	17. 2.75	26	10,3	3,04	34	130	187	175	spast.Bronchitis
25. 4.77	Y.M.	23. 7.75	32	11,8	4,25	27	18	262	250	fieberh.Infekt
10. 2.77	W.R.	11.10.65	27	13,4	4,64	29	50	185	180	fieberh.Infekt
15. 2.77	W.A.	20. 8.64	24	13,6	3,95	34	160	274	220	Glomerulonephritis
19. 2.77	V.S.	30. 8.62	27	12,9	4,28	30	136	254	200	Glomerulonephritis
25. 4.75	R.C.	5. 1.69	58	12,3	3,68	33	67	203	188	Sinusitis
11. 8.75	E.B.	10. 6.75	22	10,7	3,95	27	89	354	370	Sinusitis
14.12.77	Y.A.	9. 1.76	23	12,9	4,5	29	67	352	330	Bronchopneumonie
1. 8.77	K.A.	29. 6.71	25	10,5	3,5	30	21	309	260	fieberh.Infekt
14.11.77	T.M.	5. 2.77	56	9,9	3,55	27	36	322	315	fieberh.Infekt
14.12.77	H.K.	23.11.71	28	10,7	3,84	28	121	293	280	fieberh.Infekt

Datum	Name	geb.	Hb	Ery	Hb _E	SE	TEBK	Transf.	Diagnose
18. 5.76	S.V.	28.10.69	12,3	4,02	31	34	162	240	Tonsillektomie
13. 7.76	T.P.	16. 3.72	9,4	3,42	28	11	321	355	Tonsillektomie
12.10.75	V.W.	23. 5.70	11,8	3,86	31	45	251	256	Tonsillektomie
25. 1.77	K.K.	16. 6.68	10,1	3,32	30	46	386	315	Nasenbluten
22. 4.76	H.S.	18. 1.67	11,8	3,69	31	29	401	300	Tonsillektomie
13. 7.76	A.H.	9. 8.71	11,8	3,8	30	88	404	420	Tonsillektomie
17.11.75	C.J.	10. 3.73	10,9	4,0	27	32	242	220	Gaumenblutung
4. 5.76	H.F.	17. 5.72	10,9	3,4	32	33	283	255	Tonsillektomie
4.11.75	H.B.	27.11.69	11,4	3,6	32	29	236	228	Tonsillektomie
27. 4.76	M.D.	11. 8.69	11,0	3,6	31	34	302	216	Tonsillektomie
13.11.75	N.W.	7. 4.70	9,7	3,6	27	21	263	250	Blutung nach OS-Fraktur
8. 6.77	M.O.	11. 4.72	10,1	3,62	28	31	299	275	Tonsillektomie
13.11.75	T.K.	25.10.70	12,5	4,7	28	31	291	295	Tonsillektomie
23. 3.77	S.S.	4. 9.73	10,5	3,92	27	117	297	280	Tonsillektomie
24. 5.77	B.J.	20. 4.67	13,6	3,58	33	60	383	350	Hämophilie A
27. 5.77	T.A.	26. 3.72	9,4	3,42	28	11	321	355	Tonsillektomie
7. 8.77	C.H.	31. 1.71	11,5	3,7	31	18	218	200	Tonsillektomie
12. 9.77	P.G.	12.11.67	12,1	4,3	28	16	272	240	Blutgerinnungsstörung

Tabelle 8

Rheuma und Kollagenosen

Datum	Name	Geb.	Hb	Ery	Hb _E	SE	TEBK	Transf	Diagnose
14. 3.77	W.S.	15.11.66	14,2	4,4	32	73	303	320	rheumat.Fieber
17. 3.75	S.P.	19. 9.64	16,4	5,26	31	108	221	208	Dermatomyositis
13. 7.77	S.H.	20.11.65	14,3	4,32	40	24	254	255	M.Still
15.12.77	S.G.	22. 5.65	13,6	4,1	33	145	305	300	rheumat.Arthritis
9.10.78	Y.M.	1. 1.63	11,8	4,1	29	24	184	220	rheumat.Arthritis

Tabelle 9

Datum	Name	geb.	Hb	Ery	Hb _E	SE	TEBK	Transf.	Diagnose
10. 2. 76	R.U.	12. 3. 74	10,1	3,62	29	87	339	380	congen. Anaemie
25. 2. 76	G.J.	26. 1. 62	7,4	2,58	29	103	216	240	aplast. Anaemie
26. 8. 77	E.E.	19. 3. 65	6,8	2,3	30	78	252	210	renale Anaemie
26. 8. 77	B.J.	15. 4. 72	10,7	3,32	32	67	277	240	renale Anaemie
16. 6. 77	O.S.	1. 10. 77	9,7	3,48	28	48	248	310	heterozygote Thalassämie
29. 1. 75	C.N.	6. 11. 63	10,9	4,52	24	113	235	250	heterozygote Thalassämie
18. 1. 76	S.W.	26. 10. 68	10,7	3,52	30	136	294	285	heterozygote Thalassämie
29. 4. 77	S.N.	28. 10. 67	7,3	2,3	23	165	181	155	homozygote Thalassämie
13. 5. 75	J.B.	15. 9. 68	14,2	5,12	28	48	260	320	Lipoidose
5. 3. 77	P.C.	5. 2. 76	11,4	3,97	29	145	257	250	heterozygote Thalassämie
30. 12. 77	S.P.	28. 10. 67	7,4	2,3	23	152	165	100	heterozygote Thalassämie
9. 11. 77	T.G.	26. 6. 70	10,5	3,9	27	127	277	215	Anaemie unklarer Genese
25. 8. 77	T.G.	30. 4. 68	9,9	2,9	34	118	230	120	Erythroleukämie
4. 10. 78	G.T.	27. 8. 77	6,3	2,81	28	165	307	295	Erythroblastophtise
7. 9. 78	M.G.	17. 8. 77	11,0	3,95	27	138	321	330	heterozygote Thalassämie
7. 9. 78	V.J.	9. 10. 76	11,0	4,9	24	120	248	275	heterozygote Thalassämie
12. 10. 78	K.C.	15. 3. 77	11,8	4,0	30	55	250	320	Leukämie
12. 1. 77	S.D.	26. 7. 74	10,9	4,38	25	97	327	315	heterozygote Thalassämie

Tabelle 10

	TEBK		Transferrin		r	S
	n	m	S	m		
MP bis 6 Monate	13	252	± 58	244	± 53	p < 0,001
MP 6 Mo. - 3 Jahre	10	342	± 44	306	± 53	0,1 > p > 0,05
MP 3 Jahre - 6 Jahre	6	220	± 36	305	± 55	0,01 > p > 0,005
MP über 6 Jahre	19	317	± 45	306	± 48	p < 0,001
Fe Mangel ren.	18	360	± 74	372	± 95	p < 0,001
Fe Mangel int.	14	358	± 63	338	± 87	p < 0,001
Infektio	16	285	± 57	263	± 65	p < 0,001
Akute Blutungen	18	296	± 66	280	± 57	p < 0,001
Rheuma und Kollagenosen	5	253	± 52	260	± 48	0,025 > p > 0,02
Anämien anderer Genese und Urthiasämen	18	260	± 47	256	± 74	p < 0,001
Gesamtkollektiv	134	306	± 68	296	± 78	p < 0,001
MP über 3 Jahre	25	318	± 42	306	± 49	p < 0,001
Fe Mangel (lat. + man.)	32	359	± 68	358	± 91	p < 0,001

n = Anzahl der Patienten

m = Mittelwert

S = Standardabweichung

r = Korrelationskoeffizient

S = Signifikanz

	TEBK	P	Transferrin	P
Normalpersonen	318 ± 42	0,02 > p > 0,01	296 ± 49	0,02 > p > 0,01
Eisenmangel	359 ± 68		358 ± 91	
Normalpersonen	318 ± 42	0,05 > p > 0,025	296 ± 49	0,025 > p > 0,02
Infekte	285 ± 75		263 ± 65	
Eisenmangel	359 ± 68	p < 0,001	358 ± 91	p < 0,001
Infekte	285 ± 57		263 ± 65	

Tabelle 12

	HB		Ery		Hb _E		SE	
	m	s	m	s	m	s	m	s
NP 0-6Monate	13,5 (9,6-14,7)	1,75	4,2 (3,3-5,18)	0,53	32,6 (27-35)	2,5	91,3 (52-152)	29,5
NP 6 Mon.-3 Jahre	12,8 (10,7-14,0)	0,7	4,2 (3,4-4,52)	0,2	30,1 (28-31)	1,1	95,3 (56-126)	39,4
NP 3-6 Jahre	13,2 (11,8-16,2)	1,6	4,6 (3,94-5,84)	0,65	29,1 (26-32)	2,0	102,0 (60-170)	42,9
NP über 6 Jahre	13,7 (12,5-14,7)	0,57	4,5 (4,1-5,42)	0,35	30,2 (27-35)	1,9	113,8 (48-194)	38,6
Fe Mangel manifest	10,2 (8,1-11,4)	1,2	3,7 (2,8-4,6)	0,6	28,0 (23-31)	2,6	38,2 (20-102)	13,2
Fe Mangel latent	12,8 (12-13,8)	0,5	4,2 (3,98-4,64)	0,2	29,7 (26-31)	1,7	37,1 (20-53)	10,7
Infekte	11,4 (9,2-13,6)	1,3	3,8 (3,02-4,64)	0,5	29,4 (27-34)	2,4	76,5 (18-172)	54,2
Akute Blutungen	11,1 (9,4-13,6)	11	3,75 (3,4-4,7)	0,3	29,6 (27-33)	1,9	37,0 (11-117)	25,8
Rheuma u. Kollag.	14,0 (11,8-16,4)	1,6	4,4 (4,1-5,26)	0,4	33,0 (29-40)	4,1	74,8 (24-145)	52,9
Anämien anderer Genese und Thalassämien	9,3 (6,3-14,2)	2,8	3,5 (2,3-4,94)	0,8	27,7 (24-34)	3,0	109,0 (48-165)	38,5
NP über 3 Jahre							111,0 (48-194)	39,1
Fewangel manifest und latent							37,7 (20-102)	12,0

Tabelle 13

H. Literaturverzeichnis

1. Addison, G.M., Beamish, M.R., Hale, C.N.,
Hodgkin, M., Jacobs, A. und Llewellyn, P.:

An immunoradiometric assay for ferritin
in the serum of normal subjects and
patients with iron deficiency and iron
overload.

J.Clin. Path., 25, 326 - 331, (1972)

2. Aisen, P., Lang, G. und Woodworth, R.C.:

Spectroscopic evidence for a difference
between the binding sites of conalbumin.

Journal of Biological Chemistry, 248,
649 - 667, (1973)

3. Aisen, P., Aaso, R., Malmström, B.G. und
Våmgård, T.:

Bicarbonate and the binding of iron to
transferrin.

Journal of Biological Chemistry, 242,
2484 - 2492, (1967)

4. Aisen, P. und Brown, E.:

The Iron-binding Function of Transferrin
in Iron Metabolism.

Seminars in Hematology, 1, 33 - 50, (1977)

5. Arai, M. und Brown, M.B.:

In vivo evidence for the functional heterogeneity of transferrin - bound iron. Studies in normal rats.

J. Lab. Clin. Med., 85, 769 - 784, (1975)

6. Azari, P.E. und Feeney, R.E.:

Resistance of metal complexes of conalbumin and transferrin to proteolysis and to thermal denaturation.

J. Biol. Chem., 232, 293 - 302, (1958)

7. Bainton, D.F. und Finch, C.A.:

The diagnosis of iron deficiency anemia.

Amer. J. Med., 37, 62 - 70, (1964)

8. Baker, E. und Morgan, E.H.:

Studies on the mechanism of interaction between rabbit transferrin and reticulocytes.

J. Cell Physio., 77, 377 - 784, (1971)

9. Bambach, M.N.:

Untersuchungen zur Transferrinbestimmung

Klin. Wschr., 44, 1276 - 1284, (1969)

10. Becker, G. und Forth, W.:

Eisenstoffwechsel und Eisenmangel
Dt. Ärzteblatt, 12, 687 - 693, (1978)

11. Bender-Götze, C.:

Diagnose und Therapie des Eisenmangels
aus pädiatrischer Sicht
Klinikerzt, 5, 575 - 577, (1976)

12. Betke, K., Deibel, K. und Schlicht, J.:

Haushalt und Regulation des Blutfarb-
stoffes im Kindesalter.
Arch. Kinderheilkunde, 159, 51 - 55, (1959)

13. Buffone, G.J., Lewis, S.A., Josefsohn, M. und
Hicks, J.M.:

Chemical and Immunochemical Measurement
of Total Iron Binding Capacity Compared.
Clin. Chem., 24, 1788 - 1797, (1978)

14. Cavill, J. und Ricketts, C.:

The kinetics of iron metabolism, in
Jacobs, A., Worwood, M. (Eds.)
Iron in Biochemistry and Medicine,
London Academic, 613 - 647, (1974)

15. Cartwright, G.E.:

The anemia of chronic disorders
B. J. Haematol, 21, 147 - 152, (1971)

16. Committee on Iron Deficiency:

Iron Deficiency in the United States
Jama, 203, 407 - 412, (1968)

17. Cromwell, S.M.:

The metabolism of transferrin, in
Peeters, H. (ed) Protides of the bio-
logical fluids, Amsterdam, Elsevier,
484 - 486, (1963)

18. v.Ehrenstein, G.:

Iron transport through the lymphstream
Acta Chem. Scand., 10, 703 - 704, (1956)

19. Finch, C.A., Deubelbeiss, K., Cook, J.D. et al.:

Ferrocine in man.
Medicine, 49, 17 - 53, (1970)

20. Gabbé, E.E.:

Quantitative Aspects of Iron Deficiency
and Iron Therapy, in: Iron Metabolism
and its Disorders (Kief, H., Ed.)
Excerpta Medica, Amsterdam, Oxford,
American Elsevier Publ. Comp. Inc.,
New York, (1975)

21. Gambino, S.R.:

Commission on continuing education
Am. Soc. of Clin. Path., Chicago, Ill.,
60612, CC - 60, (1960)

22. Gevirtz, N.R., Sharney, L., Wasserman, L.R. et al.:
Studies in iron kinetics. III. Formulation of the models of iron metabolism.
Mt. Sinai Med. J. NY., 32, 323 - 337,
(1971)
23. Githin, D., Landing, B.H. und Whipple, A.:
Localisation of homologous plasma proteins in tissues of young human beings as demonstrated with fluorescent antibodies.
J. Exp. Med., 07, 163 - 176, (1956)
24. v.Harnack, G.-A.:
Kinderheilkunde, 227, (1971)
25. Heilmeyer, L.:
Die sideroachrestischen Anaemien.
Fol. haemat., 1, NF 6, (1961)
26. Heinrich, H.C. und Bartels, H.:
Intestinal iron absorption in man, methods of measurement and normal ranges. A critical review.
Klin. Wochr., 45, 553 - 558, (1967)

27. v.d.Heul, C., Van Eijck, H.G., Wiltink, W.F.
und Leijuse, B.:

The binding of iron to transferrin and
to other serum components at different
degree of saturation with iron.

Clin. Chem. Acta, 38, 347 - 352, (1972)

28. Holmberg, C.G. und Laurell, C.B.:

Studies on the transportation of meta-
bolism of iron in the body.

Acta Physiol. Scand., 10, 307 - 313,
(1945)

29. Jamieson, G.A., Jett, M. und De Bernardo, S.L.:

The carbohydrate sequence of the glyco-
peptide chains of human transferrin

J. of Biol. Chem., 246, 3686 - 3693,
(1971)

30. Jarnum, S. und Lassen, N.A.:

Albumin and transferrin in infections
and toxic diseases.

Scand. J. Clin. Lab. Invest., 42, 314 -
326, (1963)

31. Koch, C.D. und Ritter, U.:

Bestimmung von Serumeisenbindungskapa-
zität oder Transferrin im Routine-La-
boratorium?

Diagnostic, 7, 766 - 770, (1974)

32. Lajtha, L.G. und Smit, H.D.:

Uptake of radioactive iron (^{59}Fe) by nucleated red cells in vitro.

Br. J. Haematol., 1, 55 - 61, (1955)

33. Laurell, C.B. und Ingelman, B.:

The ironbinding protein of swine serum.

Acta chem. Scand., 1, 770 - 776, (1947)

34. Lehmann, H.:

Men's hemoglobins.

Lippincott, Philadelphia, (1966)

35. Linderkamp, O., et al.:

Blutvolumen, Serum Eisen und Erythrozytenparameter von ausgetragenen, früh abgenabelten Säuglingen im ersten Lebensjahr.

Klin. Pädiat., 186, 511 - 518, (1974)

36. MacGibbon, B.H. und Mollin, D.L.:

Sideroblastic anemia in man. Observation on 70 cases.

Brit. J. Haemat., 11, 59 - 63, (1965)

37. MacGillivray, R.T.A. und Brew, K.:

Transferrin: Internal homology in the amino acid sequence.

Science, 190, 1306 - 1307, (1975)

38. Mancini, G., Carbonara, A.O. und Heremans, J.F.:

Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion.

Immunochemistry, 2, 235 - 238, (1965)

39. Mann, K.G., Fish, W.W., Cox, A.C., et al.:

Single chain nature of human transferrin.

Biochemistry, 9, 1348 - 1354, (1970)

40. Morgan, E.H.:

Factors regulating plasma total iron-binding capacity in rat and rabbit.

Q. J. Exp. Physiol., 47, 57 - 65, (1962)

41. Morgan, E.H.:

The role of transferrin in iron metabolism.

Med. J. Aust., 2, 322 - 325, (1972)

42. Morgan, E.H.:

The interaction between rabbit, human and rat transferrin and reticulocytes.

Br. J. Haematol., 10, 442 - 452, (1964)

43. Noyes, W.D., Hossain, F. und Finch, C.A.:
Incorporation of radioiron into
marrow heme.
J. Lab. Clin. Med., 64, 574 - 580, (1964)
44. Parker, W.C. und Bearn, A.G.:
Studies on the transferrin of acult
serum, cord serum, and cerebrospinal
fluid.
J. Exp. Med., 115, 83 - 105, (1962)
45. Pollycove, M. und Mortimer, R.:
The quantitative determination of iron
kinetics and hemoglobin synthesis in
human subjects.
J. Clin. Invest., 40, 753 - 782, (1961)
46. Poortmans, J. und Jeanloz, R.W.:
Quantitative immunological determina-
tion of 12 plasma proteins excreted in
human urine collected before and after
exercise.
J. Clin. Invest., 47, 386 - 398, (1968)
47. Rentsch, J.:
Quantitative immunologische Transferrin-
bestimmung.
Klin. Wsch., 47, 433 - 437, (1969)

48. Roberts, R.C., Makey, D.G. und Seal, U.S.:

Human Transferrin. Molecular weight and sedimentation properties.

J. Biol. Chem., 241, 4907 - 4913,
(1966)

49. Sarker, B.:

State of iron (III) in normal human serum; low molecular weight and protein ligands besides transferrin.

Can. J. Biochem., 48, 1399 - 1403,
(1970)

50. Schmid, R.:

Cutaneous porphyria in Turkey.

New Eng. J. Med., 263, 367 - 370, (1960)

51. Smith, C.A.:

Beeturia: A Sign of Iron Deficiency.

Am. J. Dis. Child, 117, 424 - 426,
(1969)

52. Smithies, O.:

Zone electrophoresis in starch gels: group variations in the serum proteins of normal human adults.

Biochemistry, 61, 629 - 631, (1955)

53. Straub, P.W. und Frick, P.G.:

Prognose und Therapie der chronischen
idiopathischen und toxischen Pancyto-
penie.

Schw. Med. Wschr., 95, 1250 - 1253,
(1965)

54. Sturgeon, P.:

Studies of iron requirements in infants
and children.

Pediatrics, 13, 107 - 126, (1954)

55. Vahlquist, B.:

Das Serumeisen.

Acta Paediat., 28. Suppl., 5, 1 - 374,
(1941)

56. Williams, H.L. und Conrad, M.E.:

Problems in the measurement of iron-
binding capacity in serum.

Clin. Chem., 37, 131 - 139, (1972)

Frau Prof. Dr.med. Ch. Bender-Götze
möchte ich für die Überlassung des
Themas und die freundliche Unterstützung
bei der Abfassung der Arbeit herzlich
danken.

Herrn Prof. Dr.med. H. Spiess danke ich
für die Übernahme des Korreferats und für
die Annahme der Arbeit.

Herrn Dr.med.habil. K. Krejci und Herrn
Dr.med. C.-E. Pilars de Pilar sowie den
Damen im Labor der Kinderpoliklinik danke
ich für ihre Hilfsbereitschaft.

Lebenslauf

Am 14.8.1944 wurde ich, Norbert Wolfgang Fischer, als Sohn des Polizeihauptmeisters Franz Fischer und seiner Ehefrau Anna, geb. Schiffmann, in Tirschenreuth geboren.

Meine Reifeprüfung legte ich im Juli 1966 im Nymphenburger Gymnasium in München ab.

Von 1969 - 1972 studierte ich Pharmazie an der Universität München. 1974 begann ich mein Medizinstudium an der Universität München und legte im Herbst 1981 das medizinische Staatsexamen ab.

